

DIJAGNOSTIČKA METODA NAVIGACIJSKE TRANSKRANIJALNE MAGNETSKE STIMULACIJE (NTMS) U PREOPERATIVNOME NEUROKIRURŠKOM PLANIRANJU OPERACIJE ELOKVENTNIH REGIJA KORE MOZGA

DIAGNOSTIC METHOD OF NAVIGATED TRANSCRANIAL MAGNETIC STIMULATION (NTMS)
IN PREOPERATIVE NEUROSURGICAL PLANNING OF SURGERY OF ELOQUENT BRAIN AREAS

MAJA ROGIĆ VIDAKOVIĆ, ZORAN ĐOGAŠ*

Deskriptori: Transkranijska magnetska stimulacija – metode; Neuronavigacija; Tumori mozga – dijagnostički prikaz, kirurgija; Mapiranje mozga; Motorička kora mozga; Govor; Prijeoperacijski period

Sažetak. Kirurško uklanjanje tumora mozga smještenih u elokventnim regijama mozga često je povezano s visokim rizikom od izazivanja postoperativnih deficita. Preoperativne tehnike koje pomažu neurokirurgu u planiranju operacije jesu funkcionalna magnetska rezonancija (fMRI) i odnedavno navigacijska transkranijalna magnetska stimulacija (nTMS) koja se sve učestalije rabi na neurokirurškim klinikama u svijetu. U literaturi postoje dokazi o visokom stupnju anatomske i funkcionalne točnosti metode TMS-a u mapiranju mozga. U ovome preglednom radu opisuju se metoda i načela rada nTMS-a te obrazlažu dokazi koji pokazuju vrijednost preoperativne pretrage nTMS-om u kliničkoj praksi radi očuvanja motoričkih i govorno-jezičnih funkcija mozga od ozljeda koje mogu nastupiti tijekom resekcije tumora ili epileptičkog žarišta.

Descriptors: Transcranial magnetic stimulation – methods; Neuronavigation; Brain neoplasms – diagnostic imaging, surgery; Brain mapping; Motor cortex; Language; Preoperative period

Summary. The surgical removal of brain tumours in eloquent brain regions is frequently associated with a high risk of causing postoperative deficits. The functional magnetic resonance imaging (fMRI) and navigated transcranial magnetic stimulation (nTMS) techniques are the preoperative techniques proposed to help neurosurgical planning, with recently increased use of nTMS at neurosurgical departments. A high level of evidence is now accessible in the literature regarding the anatomical and functional accuracy of this mapping technique. This article presents the principles and evidences demonstrating the value of using nTMS in clinical practice to preserve motor or language functions from harmful lesions secondary to brain tumour resections or epilepsy surgery.

Liječ Vjesn 2017;139:391–395

Cilj su neurokirurškog pristupa maksimalna resekcija patološkog tkiva i očuvanje elokventnih funkcija mozga. Kako bi se omogućila maksimalno sigurna resekcija, tijekom neurokirurških postupaka provode se intraoperativno neurofiziološko praćenje i mapiranje. Zlatni standard u intraoperativnome mapiranju integriteta motoričkog sustava jest primjena električne stimulacije na motoričku koru mozga ili supkortikalne strukture.^{1–5} Osim intraoperativnoga neurofiziološkog praćenja, potrebno je dobiti i objektivne preoperativne nalaze kako bi neurokirurg mogao što bolje planirati operaciju i savjetovati bolesnika o operaciji i ishodu. Naime, odnos između anatomije i motoričke funkcije može biti neizvjestan nakon standardnog snimanja magnet-

ske rezonancije mozga (MRI) budući da tumori mozga mogu uzrokovati anatomske distorzije i izazvati funkcionalnu reorganizaciju. Funkcionalna magnetska rezonancija (fMRI) smatra se pouzdanom tehnikom u preoperativnoj procjeni motoričke funkcije.⁶ Međutim, točnost i klinička

* **Laboratorij za humanu i eksperimentalnu neurofiziologiju (LAHEN), Zavod za neuroznanost, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu** (dr. sc. Maja Rogić Vidaković, dr. med.; prof. dr. sc. Zoran Đogaš, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. sc. M. Rogić Vidaković, Laboratorij za humanu i eksperimentalnu neurofiziologiju (LAHEN), Zavod za neuroznanost, Medicinski fakultet u Splitu, Šoltanska 2, 21000, Split; e-mail: maja.rogic@mefst.hr

Primljeno 30. studenoga 2016., prihvaćeno 14. studenoga 2017.

važnost tehnike fMRI-ja često su preispitivane.⁷⁻⁹ Odnedavno je tehnika navigacijske transkranijalne magnetske stimulacije (TMS) zauzela vrlo važno mjesto u svijetu kao preoperativna neinvazivna funkcionalna tehnika stimulacije mozga koja *simulira* nalaze intraoperativnog mapiranja. Uporabu nTMS-a u preoperativnome funkcionalnome mapiranju motoričkog korteksa odobrila je američka Uprava za hranu i lijekove (*Food and Drug Administration* – FDA) (ref. K091457, 23. studenoga 2009.).

U ovome preglednom radu predstavljamo načela i kliničku primjenu nTMS-a i opisujemo njegovu učinkovitost u neurokirurškom planiranju operacije. Na samom kraju donosimo kratak osvrt o trenutačnoj uporabi tehnike nTMS-a u Republici Hrvatskoj.

Transkranijalna magnetska stimulacija (TMS) i neurofiziološke osnove

Transkranijalna magnetska stimulacija (TMS) neinvazivna je tehnika za izravnu stimulaciju živčanog tkiva te rutinska metoda u kliničkoj neurofiziologiji za ispitivanje funkcionalnog integriteta kortikospinalnog i kortikobulbarnog puta kod raznih neuroloških bolesti.¹⁰

Kora ljudskog mozga složena je struktura ekscitabilnih elemenata (tijelo stanice, dendriti, akson) različitih veličina, lokacije, orijentacije i funkcije koje utječu na odgovor izazvan primjenom TMS-a. Aktivirano područje kore mozga ispod stimulirajuće zavojnice određeno je snagom i smjerom induciranog električnog polja,¹¹ a obrazac tog polja ovisi o formi zavojnice. Inducirano električno polje u horizontalnom je smjeru, tj. ne prolazi radijalno u koru mozga, već se širi paralelno kao u zavojnici. Takvo električno polje nije osjetljivo na provodljivost skalpa. Izravni učinak električne stimulacije inducirane magnetskim djelovanjem zavojnice na tkivo mozga najprije se očituje na tijela stanica, dendrite i aksone. Drugi, neizravni učinak rezultat je sinaptičkog djelovanja tih ekscitiranih elemenata. Pri aktivaciji velikih piramidnih stanica očekuje se veliki post-sinaptički učinak tih stanica, dok ekscitacija aksona dovodi do antidromnog (unatrag prema dendritičkom stablu) i ortodromnog učinka (od tijela stanice prema ciljnoj projekciji neurona). Za razliku od TMS-a, električno polje generirano transkranijalnom električnom stimulacijom (TES) ima paralelni i okomiti (perpendikularni) smjer u odnosu prema površini glave, a inducira električno polje ovisi o provodljivosti skalpa.

Inducirano električno polje eksponencijalno se smanjuje kako se povećava udaljenost od zavojnice, tako da je dubina penetriranja TMS-a ograničena. Penetracija se povećava razmjerno intenzitetu stimulacije, međutim, ne mogu se pobuđivati duboke strukture mozga kao što su talamus i bazalni gangliji.

Descendentna kortikospinalna aktivnost

TMS je posebice učinkovit u ekscitiranju kortikospinalnih neurona smještenih u primarnoj motoričkoj kori središnjeg sulkusa.^{12,13} Patton i Amassian prvi su zabilježili odgovore iz aksona kortikospinalnog puta produljene moždine kako bi saznali što se događa u korteksu tijekom električne stimulacije.¹⁴ Iz piramidnog puta moždanog debla zabilježili su dva odgovora: a) izravni odgovor (*D-wave*) i zaključili da je generiran izravnom stimulacijom kortikofugalnih aksona bijele tvari i b) neizravni odgovor (*I-wave*) koji je rezultat neizravne ili transsinaptičke aktivacije kortikospinalnih neurona. Pri izravnom odgovoru akcijski potencijal kortikalnih neurona nastaje u inicijalnom segmentu aksona i putuje ortodromno i antidromno. Neizravni odgovor, prema

prirodi repetitivan, generiran je aktivacijom elemenata koji su presinaptički u odnosu prema kortikospinalnim neuronima, a jedan od mogućih izvora jest mreža kortikalnih interneurona koji su sinapsama povezani s piramidnim neuronima.^{15,16} Izravni je odgovor kratke latencije budući da nastaje izravnom, nesinaptičkom akcijom induciranog električnog polja TMS-om na akson, dok je neizravni odgovor varijabilne latencije (najraniji je odgovor 1 – 2 ms nakon izravnog odgovora, a kasniji se odgovori javljaju u intervalima od 1 do 2 ms).

Rezultati pokazuju da je najbolja orijentacija zavojnice za izravnu aktivaciju kortikospinalnih neurona ona u kojoj električna struja ide u kaudo-rostralnom smjeru preko središnjeg sulkusa.^{12,13}

Transsinaptička ekscitacija spinalnih motoneurona

Apliciranje TMS-a na primarnoj motoričkoj kori mozga dovodi do induciranja descendnih voleja u kortikospinalnom putu koji šalje projekcije na spinalne motoneurone. Ekscitacija descendnog kortikospinalnog puta inducira otpuštanje glutamata na kortikospinalnim sinapsama i dovodi do depolarizacije na postsinaptičkoj membrani stanice. Ako je otpuštanje glutamata dovoljno, mogu nastupiti akcijski potencijali spinalnog motoneurona. Ti akcijski potencijali šire se perifernim motoričkim aksonom te se inducira motorički odgovor koji se bilježi kao motorički evocirani potencijal (MEP). Na descendnu aktivnost mogu utjecati vanjski (npr., intenzitet podražaja) i unutarnji čimbenici (npr., maturacija kortikospinalnog puta) koji se očituju na kortikalnoj i/ili kortikospinalnoj razini. Povećanje intenziteta podražaja inducira povećanu ekscitaciju descendne aktivnosti koja rezultira bržom vremensko-prostornom sumacijom na kortikomotoneuronskim sinapsama. Ekscitabilnost kortikomotoneurona nadzirana je kompleksnim ekscitacijskim i inhibicijskim krugovima (npr., lagana voljna kontrakcija facilitira kortikomotoneuronsku aktivnost zbog većeg broja unovačenih motoneurona za razvijanje potencijala). Nadalje, postoje i drugi kortikalni neuroni koji se mogu podražiti TMS-om, kao što su:

- intrakortikalni inhibicijski interneuroni – vjerojatno se radi o malim gabaergetičkim neuronima koji sudjeluju u snažnoj inhibiciji piramidnih neurona.¹⁷ Ta je inhibicija djelomično odgovorna za „razdoblje tišine“ (*silent period*) koje slijedi nakon MEP-a i može trajati do 100 ms, no isto tako može se javiti i kad je MEP odsutan.
- kortikobulbarni neuroni – podraživanjem lateralnih dijelova primarne motoričke kore bilježe se kortikobulbarni MEP-ovi iz mišića lica, jezika i grkljana.¹⁸⁻²⁴

Iako imamo dosta spoznaja o motoričkom sustavu čovjeka, posebice kortikospinalnom sustavu, TMS zasigurno ima izravni i neizravni učinak i na druge kortikalne sustave. Danas još nemamo dovoljno saznanja u mnogim aspektima poput načina djelovanja, mogućnosti induciranja dugotrajnih promjena u facilitaciji i inhibiciji te o kratkotrajnom blokiranju kognitivnih funkcija.

Klinička primjena TMS-a

Mapiranje motoričke kore mozga

Tehnika TMS-a uvedena je sredinom osamdesetih godina dvadesetog stoljeća kao neinvazivna procedura za pobuđivanje (stimulaciju) motoričke kore mozga.²⁵ Tijekom stimulacije primarne motoričke kore mozga mogu se zabilježiti MEP-ovi iz ciljanih mišića te se dobivaju informacije u integritetu kortikospinalnog puta. Danas je ta metoda prihvaćena u rutinskoj praksi kliničke neurofiziologije.^{26,27}

Radi provedbe mapiranja motoričke kore mozga s pomoću nTMS-a pacijent sjedi u udobnoj ergonomskoj stolici, postavljaju se površinske elektrode na ciljani mišić ili nekoliko mišićnih skupina za registraciju MEP-a, koji je elektromiografski (EMG) signal. Glava pacijenta koregistrirana je zavojnicom TMS-a putem navigacijskog sustava, s prethodno integriranim MRI snimkama mozga dobivenim tehnikom snimanja T1. MRI mozga prethodno se snima prema specifikacijama za integraciju s nTMS-om. Stereotaktički sustav omogućuje određivanje lokacije i orijentacije zavojnice u stvarnom vremenu na 3D prikazu glave pacijenta i anatomije putem infracrvene kamere koja detektira sustave za praćenje (*trackers*) koji se nalaze na glavi pacijenta i zavojnici TMS-a. Određuje se tzv. regija *hand knob* kao anatomska referentna točka za šaku, mapira se motoričko područje tako da se određuje inicijalno individualni motorički prag za registraciju MEP-a.

Upotrebljava se zavojnica u obliku osmice koja omogućuje žarišno podraživanje. Tijekom mapiranja primarnoga motoričkog korteksa odnosno precentralnoga girusa zavojnica se postavlja perpendikularno na centralni sulkus. U bolesnika s određenom patologijom mapira se šire područje, anteriorno i posteriorno od precentralnoga girusa.²⁸⁻³⁰ Funkcionalni podatci dobiveni testiranjem nTMS-om povezuju se s MRI snimkom mozga i dalje inkorporiraju u neuronavigacijski sustav koji se rabi u operacijskoj sali za vođenje operacije.

Čitava je procedura brza i pacijenti ju dobro prihvaćaju/toleriraju. Postojanje epilepsije nije kontraindikacija, no pacijenti i operateri, kao i ispitivač, moraju biti obaviješteni o mogućem izazivanju napadaja tijekom mapiranja, iako oni nisu zabilježeni na velikoj seriji od 733 pacijenta s tumorima mozga mapiranih nTMS-om, a polovica od njih imala je povijest epileptičkih napadaja uzrokovanih tumorskim procesom.³¹ Anatomski i funkcionalni podatci dobiveni nTMS-om koreliraju s intraoperativnim mapiranjem motoričkog sustava, s razlikom 4 – 8 mm u lokaciji *hotspot* (žarišne) motoričke točke između nTMS-a i tehnike izravne električne stimulacije.^{8,32-34} Za razliku od fMRI-ja, nTMS ima jako dobru vremensku rezoluciju te pruža mogućnost *online* rezultata. Nadalje, studije su pokazale bolje rezultate nTMS-om u odnosu prema fMRI-ju u usporedbi s intraoperativnim mapiranjem, tj. određivanjem lokalizacije motoričke funkcije.^{35,36} Nekoliko je neurokirurških timova objavilo da su podatci dobiveni nTMS-om utjecali na modifikaciju inicijalne kirurške strategije u 25 – 70% pacijenata^{8,37,38} uz izvođenje resekcije puno prije i u širem opsegu.³⁹

Osim navedenoga, pokazano je da su kirurški i onkološki ishodi bolji u pacijenata s tumorima u Rolandovom području koji su preoperativno mapirani nTMS-om u usporedbi s pacijentima koji njime nisu mapirani.³⁹⁻⁴¹ Nedavna je studija pokazala zadovoljavajući dugoročni ishod vezan za širinu resekcije u pacijenata koji su mapirani nTMS-om u odnosu prema kontrolnoj skupini.⁴² Osim operacija tumora mozga, indikacije za uporabu nTMS-a u kortikalnome mapiranju motoričke funkcije jesu u slučajevima radiokirurškog planiranja,⁴³ kirurgije arteriovenskih malformacija⁴⁹ i kirurgije epilepsije.⁴⁵⁻⁴⁹

Poboljšanja tehnike nTMS-a očekuje se u obliku integracije podataka dobivenih nTMS-om s rezultatima MRI snimaka dobivenih tehnikom difuzijske traktografije mozga (*diffusion tensor imaging* – DTI), posebice u slučajevima gdje tumorski procesi zahvaćaju motoričke putove supkortikalne bijele tvari.^{42,50}

Mapiranje govornih i jezičnih regija kore mozga

Lateralizacija jezične funkcije može se preoperativno odrediti primjenom invazivnog testa WADA,⁵¹⁻⁵³ dok su mag-

netoencefalografija (MEG) i fMRI predložene kao alternativne tehnike u istraživanju lateralizacije jezičnih funkcija.⁵⁴⁻⁵⁸ Danas se u svijetu sve učestalije rabi nTMS u preoperativnome mapiranju govorno-jezičnih funkcija, tako što se primjenjuje zadatak imenovanja vizualno prikazanih objekata i stimulira kora mozga zavojnicom u obliku osmice. Nakon određivanja individualnoga motoričkog praga rabi se intenzitet stimulacije 100% i/ili 120%, a zavojnica se postavlja na perisilvijev korteks i druge govorno-jezične regije s pomacima 5 – 10 mm. Obično se rabi frekvencija od 5 ili 10 Hz ili kratke serije 5 – 10 podražaja s trajanjem od 1 do 2 sekunde. Magnetska stimulacija aplicira se u vremenu od 0 do 300 ms od vremena prikazivanja objekta na zaslonu računala.

Cjelokupna procedura mapiranja dokumentira se video-zapisom za *offline* analizu. Govorno-jezične pogriješke često se klasificiraju kao: disartrija (*dysarthria*), oklijevanje (*hesitation*), prekid govora (*speech arrest*), anomija (*anomia*), fonološka pogriješka (*phonologic error*) i semantička pogriješka (*semantic error*). Rezultati mapiranja perisilvijeva korteksa nTMS-om koreliraju s intraoperativnim nalazima.^{59,60} U preoperativnome mapiranju govorno-jezičnih funkcija nTMS-om i analizi podataka sudjeluje tim stručnjaka u kojem su liječnik, govorno-jezični patolog (logoped) te psiholog i neurofiziolog, kao i tijekom intraoperativnoga neurofiziološkog praćenja i mapiranja govorno-jezičnih funkcija.⁶¹

U nekim institucijama tehnika fMRI-ja danas se zamjenjuje nTMS-om u preoperativnome mapiranju govorno-jezičnih funkcija, a FDA je odobrio uporabu nTMS-a za mapiranje govora i jezika u bolesnika koji odlaze na operaciju mozga u budnom stanju (K112881, 29. rujna 2011.). Preoperativno mapiranje govorno-jezičnih funkcija nTMS-om može pomoći pri indiciranju operacija u budnom stanju i pridonijeti intraoperativnome mapiranju jezičnih putova u bolesnika s tumorima u kritičnim regijama kore mozga.⁶² Slično kao i pri mapiranju motoričke kore mozga, mapiranje govornih i jezičnih regija nTMS-om najviše se rabi u kontekstu kirurgija tumorskih procesa te su provedena testiranja na velikom broju bolesnika s različitim tipovima lezija perisilvijeva korteksa lijeve hemisfere, uključujući tumore i intrakranijalne arteriovenske malformacije.⁶³⁻⁷² Prema našim saznanjima, do sada je objavljen samo jedan rad o primjeni nTMS-a u mapiranju govorno-jezičnih funkcija u pedijatrijskoj populaciji u kontekstu kirurgija epilepsije.⁷³ U konačnici, klinička važnost preoperativnog mapiranja govorno-jezičnih regija nTMS-om u odnosu prema dugoročnome kirurškom ishodu tek se treba razjasniti u multicentričnim studijama.

Nedavno su Sollman i sur. objavili preliminarne rezultate o obećavajućim postoperativnim govorno-jezičnim ishodima i manjim resekcijama u pacijenata s tumorima u elokventnim govorno-jezičnim regijama u kojih je provedeno mapiranje nTMS-om.⁷⁰ Potrebno je također razviti optimalne metodologije primjene nTMS-a za testiranje različitih jezičnih funkcija poput govora, pisanja, čitanja i razumijevanja, kao i metodologije testiranja drugih kognitivnih funkcija poput računanja, pamćenja, vidno-prostorne percepcije i dr.

TMS u Republici Hrvatskoj

Metoda navigacijske transkranijalne magnetske stimulacije (nTMS) u neurokirurgiji nije do danas uvrštena u dijagnostički postupak zdravstvene zaštite iz obvezatnoga zdravstvenog osiguranja u Republici Hrvatskoj (RH). U prosincu 2015. godine (Narodne novine, br. 139, str. 236)

sklopljen je ugovor o provođenju zdravstvene zaštite iz obvezatnoga zdravstvenog osiguranja za pregled TMS-om (PP026) i terapiju TMS-om (PP027) pacijenata s psihijatrijskim bolestima. FDA je 2008. godine odobrio uporabu prvog TMS-uređaja (Neuronetics Inc., Malvern, PA, SAD) u kliničkoj praksi pri terapiji depresije. Potom je 2013. godine FDA odobrio TMS-uređaj Brainsway (Jerusalem, Izrael), a 2015. godine i uporabu dvaju TMS-uređaja kompanija Magstim (Wales, UK) i MagVenture Inc. (Alpharetta, SAD). Potencijalna klinička primjena TMS-a u terapiji mogla bi se očekivati i u terapiji tinitusa, kronične boli, motoričkih poremećaja, afazija i dr. Bitno je naglasiti da se prethodno navedeni ugovoreni zdravstveni pregled u RH odnosi samo na uporabu TMS-a u terapiji depresije. Primjena TMS-a u psihijatriji nije bila tema našega preglednog rada.

Nedavno je u Berlinu (Njemačka) održan simpozij navigacijske stimulacije mozga u neurokirurgiji (Navigated Brain Stimulation in Neurosurgery & Neuromodulation, 8th International Symposium, 15. – 16. 10. 2016.) na kojem su definirane smjernice za uporabu nTMS-a kao dijagnostičke metode u preoperativnome neurokirurškome mapiranju mozga te su prikazani klinički rezultati tog postupka u Njemačkoj (Zavodi za neurokirurgiju Charité University Hospital, Berlin i Klinikum Rechts der Isar, Technische Universität München). Neurokirurške klinike ili odjeli u bolnicama u RH trenutno nemaju opremu nTMS. Prema našim saznanjima, prva visokoškolska institucija koja raspolaže nTMS-uređajem jest Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu (2011. godine), a uređaj je nabavljen u sklopu znanstvenog projekta koji su financirali fond „Jedinstvo uz pomoć znanja“ (*Unity Through Knowledge Fund*) i Ministarstvo znanosti, obrazovanja i športa (Ugovor o potpori br. 67/10). Članovi Zavoda za neuroznanost i Laboratorija za humanu i eksperimentalnu neurofizijologiju (LAHEN), čiji je prvi voditelj bio dr. sc. Vedran Deletis, a danas je voditeljica dr. sc. Maja Rogić Vidaković, rabe nTMS u znanstvenim istraživanjima za potrebe neurokirurškog mapiranja. Istraživačka skupina na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Splitu do sada je razvila inovativnu metodologiju nTMS-a i intraoperativnu metodologiju^{23,24,74–76} mapiranja Brocine regije mozga i primarne motoričke kore za reprezentaciju grkljanskih mišića koje se danas već primjenjuju u kliničkoj praksi. U tijeku je suradnja s nekoliko neurokirurških klinika u RH, a u skoroj budućnosti očekujemo daljnji iskorak u razvoju te suradnje i prepoznavanju nTMS-a kao novog i iznimno vrijednoga dijagnostičkog postupka u sustavu zdravstvene zaštite u našoj zemlji.

Zaključak

Preoperativno je mapiranje motoričkog sustava nTMS-om znanstveno-klinički utemeljen dijagnostički postupak koji pridonosi optimizaciji neurokirurškog planiranja i savjetovanja pacijenata s tumorima u Rolandovoj regiji. Objavljeni dokazi potvrđuju doprinos preoperativnog mapiranja nTMS-om u neurokirurškom planiranju i intraoperativnom sniženju rizika od izazivanja postoperativnih motoričkih deficita. Kliničke bi studije u budućnosti trebale pružiti pouzdanije rezultate o postoperativnim ishodima u pacijenata u kojih je provedeno preoperativno mapiranje nTMS-om govorno-jezičnih regija kore mozga.

LITERATURA

- Berger MS, Ojemann GA, Lettich E. Neurophysiological monitoring during astrocytoma surgery. *Neurosurg Clin N Am* 1990;1:65–80.

- De Witt Hamer PC, Robles SG, Zwinderman AH, Duffau H, Berger MS. Impact of intraoperative stimulation brain mapping on glioma surgery outcome: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 2012;30:2559–65.
- Duffau H, Lopes M, Arthuis F i sur. Contribution of intraoperative electrical stimulations in surgery of low grade gliomas: a comparative study between two series without (1985–96) and with (1996–2003) functional mapping in the same institution. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:845–51.
- Keles GE, Lundin DA, Lamborn KR, Chang EF, Ojemann G, Berger MS. Intraoperative subcortical stimulation mapping for hemispherical perirolandic gliomas located within or adjacent to the descending motor pathways: evaluation of morbidity and assessment of functional outcome in 294 patients. *J Neurosurg* 2004;100:369–75.
- Kombos T, Suess O, Funk T, Kern BC, Brock M. Intra-operative mapping of the motor cortex during surgery in and around the motor cortex. *Acta Neurochir (Wien)* 2000;142(3):263–8.
- Lehéricy S, Duffau H, Cornu P i sur. Correspondence between functional magnetic resonance imaging somatotopy and individual brain anatomy of the central region: comparison with intraoperative stimulation in patients with brain tumors. *J Neurosurg* 2000;92:589–98.
- Holodny AI, Schulder M, Liu WC, Wolko J, Maldjian JA, Kalnin AJ. The effect of brain tumors on BOLD functional MR imaging activation in the adjacent motor cortex: implications for image-guided neurosurgery. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000;21:1415–22.
- Krieg SM, Shiban E, Buchmann N i sur. Utility of presurgical navigated transcranial magnetic brain stimulation for the resection of tumors in eloquent motor areas. *J Neurosurg* 2012;116:994–1001.
- Stippich C, Kress B, Oehmman H, Trommer V, Sartor K. Preoperative functional magnetic resonance tomography (fMRI) in patients with rolandic brain tumors: indication, investigation strategy, possibilities and limitations of clinical application. *Rofo* 2003;175:1042–50.
- Rossini PM, Rossi T. Transcranial magnetic stimulation: diagnostic, therapeutic, and research potential. *Neurology* 2007;68:484–8.
- Komssi S, Kähkönen S. The novelty value of the combined use of electroencephalography and transcranial magnetic stimulation for neuroscience research. *Brain Res Rev* 2006;52:183–92.
- Werhahn KJ, Fong JKY, Meyer BU i sur. The effect of magnetic coil orientation on the latency of surface EMG and single motor unit responses in the first dorsal interosseous muscle. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1993;93:138–46.
- Davey NJ, Romaguera P, Maskill DW, Ellaway PH. Suppression of voluntary motor activity revealed using transcranial magnetic stimulation of the motor cortex in man. *J Physiol* 1994;477:223–35.
- Patton HD, Amassian VE. Single- and multiple-unit analysis of cortical stage of pyramidal tract activation. *J Neurophysiol* 1954;17:345–63.
- Amassian VE, Anziska BJ, Cracco JB, Cracco RQ, Maccabee PJ. Focal magnetic excitation of frontal cortex activates laryngeal muscles in man. *J Physiol (Lond)* 1988;398:41P.
- Amassian VE, Deletis V. Relationship between animal and human corticospinal responses. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* 1999;51:79–92.
- Thompson AM, Destexhe A. Dual intracellular recordings and computational models of slow inhibitory postsynaptic potentials in rat neocortical and hippocampal slices. *Neuroscience* 1999;92:1193–215.
- Meyer BU, Werhahn K, Rothwell JC, Roericht S, Fauth C. Functional organization of corticonuclear pathways to motoneurons of lower facial muscles in man. *Exp Brain Res* 1994;101:465–72.
- Hamdy S, Rothwell JC. Gut feelings about recovery after stroke: the organization and reorganization of human swallowing motor cortex. *Trends Neurosci* 1998;21:278–81.
- Ertekin C, Turman B, Tarlaci S i sur. Cricopharyngeal sphincter muscle responses to transcranial magnetic stimulation in normal subjects and in patients with dysphagia. *Clin Neurophysiol* 2001;112:86–94.
- Khedr EM, Aref EE. Electrophysiological study of vocal-fold mobility disorders using a magnetic stimulator. *Eur J Neurol* 2002;9:259–67.
- Rödel RMV, Olthoff A, Tergau F i sur. Human cortical motor representation of larynx as assessed by transcranial magnetic stimulation (TMS). *Laryngoscope* 2004;114:918–22.
- Espadaler J, Rogić M, Deletis V, Leon A, Quijada C, Conesa G. Representation of cricothyroid muscles at the primary motor cortex (M1) in healthy subjects, mapped by navigated transcranial magnetic stimulation (nTMS). *Clin Neurophysiol* 2012;123:2205–11.
- Rogić Vidaković M, Zmajević Schönwald M, Rotim K i sur. Excitability of contralateral and ipsilateral projections of corticobulbar pathways recorded as corticobulbar motor evoked potentials of the cricothyroid muscles. *Clin Neurophysiol* 2015;126:1570–7.
- Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet* 1985;1:1106–7.
- Chen R, Cros D, Curra A i sur. The clinical diagnostic utility of transcranial magnetic stimulation: report of an IFCN committee. *Clin Neurophysiol* 2008;119:504–32.
- Rossini PM, Burke D, Chen R i sur. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord, roots and peripheral nerves:

- basic principles and procedures for routine clinical and research application. An updated report from an IFCN Committee. *Clin Neurophysiol* 2015;126:1071–107.
28. Takahashi S, Jussen D, Vajkoczy P, Picht T. Plastic relocation of motor cortex in a patient with LGG (low grade glioma) confirmed by NBS (navigated brain stimulation). *Acta Neurochir (Wien)* 2012;154:2003–8.
 29. Ahdab R, Ayache SS, Brugières P, Farhat W, Lefaucheur JP. The hand motor hotspot is not always located in the hand knob: a neuronavigated transcranial magnetic stimulation study. *Brain Topogr* 2016;29:590–7.
 30. Bulubas L, Sabih J, Wohlschlaeger A i sur. Motor areas of the frontal cortex in patients with motor eloquent brain lesions. *J Neurosurg* 2016;125(6):1431–42.
 31. Tarapore PE, Picht T, Bulubas L i sur. Safety and tolerability of navigated TMS for preoperative mapping in neurosurgical patients. *Clin Neurophysiol* 2016;127:1895–900.
 32. Paiva WS, Fonoff ET, Marcolin MA, Cabrera HN, Teixeira MJ. Cortical mapping with navigated transcranial magnetic stimulation in low-grade glioma surgery. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2012;8:197–201.
 33. Picht T, Mularski S, Kuehn B, Vajkoczy P, Kombos T, Suess O. Navigated transcranial magnetic stimulation for preoperative functional diagnostics in brain tumor surgery. *Neurosurgery* 2009;65(Suppl 6):93–8 [discussion 98–9].
 34. Picht T, Schmidt S, Brandt S i sur. Preoperative functional mapping for rolandic brain tumor surgery: comparison of navigated transcranial magnetic stimulation to direct cortical stimulation. *Neurosurgery* 2011;69:581–8 [discussion 588].
 35. Forster MT, Hattingen E, Senft C, Gasser T, Seifert V, Szelenyi A. Navigated transcranial magnetic stimulation and functional magnetic resonance imaging: advanced adjuncts in preoperative planning for central region tumors. *Neurosurgery* 2011;68:1317–24 [discussion 1324–5].
 36. Mangraviti A, Casali C, Cordella R i sur. Practical assessment of preoperative functional mapping techniques: navigated transcranial magnetic stimulation and functional magnetic resonance imaging. *Neuro Sci* 2013;34:1551–7.
 37. Picht T, Schulz J, Hanna M, Schmidt S, Suess O, Vajkoczy P. Assessment of the influence of navigated transcranial magnetic stimulation on surgical planning for tumors in or near the motor cortex. *Neurosurgery* 2012;70:1248–56 [discussion 1256–7].
 38. Rizzo V, Terranova C, Conti A i sur. Preoperative functional mapping for rolandic brain tumor surgery. *Neurosci Lett* 2014;583:136–41.
 39. Picht T, Schulz J, Vajkoczy P. The preoperative use of navigated transcranial magnetic stimulation facilitates early resection of suspected low-grade gliomas in the motor cortex. *Acta Neurochir (Wien)* 2013;155:1813–21.
 40. Frey D, Schilt S, Strack V i sur. Navigated transcranial magnetic stimulation improves the treatment outcome in patients with brain tumors in motor eloquent locations. *Neuro Oncol* 2014;16:1365–72.
 41. Krieg SM, Sabih J, Bulubasova L i sur. Preoperative motor mapping by navigated transcranial magnetic brain stimulation improves outcome for motor eloquent lesions. *Neuro Oncol* 2014;16:1274–82.
 42. Picht T, Frey D, Thieme S, Kliesch S, Vajkoczy P. Presurgical navigated TMS motor cortex mapping improves outcome in glioblastoma surgery: a controlled observational study. *J Neurooncol* 2016;126:535–43.
 43. Conti A, Pontoriero A, Ricciardi GK i sur. Integration of functional neuroimaging in CyberKnife radiosurgery: feasibility and dosimetric results. *Neurosurg Focus* 2013;34:E5.
 44. Kato N, Schilt S, Schneider H i sur. Functional brain mapping of patients with arteriovenous malformations using navigated transcranial magnetic stimulation: first experience in ten patients. *Acta Neurochir (Wien)* 2014;156:885–95.
 45. Mäkelä JP, Vitikainen AM, Lioumis P i sur. Functional plasticity of the motor cortical structures demonstrated by navigated TMS in two patients with epilepsy. *Brain Stimul* 2013;6:286–91.
 46. Säisänen L, Könönen M, Julkunen P i sur. Non-invasive preoperative localization of primary motor cortex in epilepsy surgery by navigated transcranial magnetic stimulation. *Epilepsy Res* 2010;92:134–44.
 47. Schmidt S, Holst E, Irlbacher K, Oltmanns F, Merschhemke M, Brandt SA. A case of pathological excitability located with navigated-TMS: presurgical evaluation of focal neocortical epilepsy. *Restor Neurol Neurosci* 2010;28:379–85.
 48. Vitikainen AM, Lioumis P, Paetau R i sur. Combined use of non-invasive techniques for improved functional localization for a selected group of epilepsy surgery candidates. *Neuroimage* 2009;45:342–8.
 49. Vitikainen AM, Salli E, Lioumis P, Mäkelä JP, Metsähonkala L. Applicability of nTMS in locating the motor cortical representation areas in patients with epilepsy. *Acta Neurochir (Wien)* 2013;155:507–18.
 50. Krieg SM, Buchmann NH, Gempt J, Shiban E, Meyer B, Ringel F. Diffusion tensor imaging fiber tracking using navigated brain stimulation – a feasibility study. *Acta Neurochir (Wien)* 2012;154:555–63.
 51. Wada JA. A new method for the determination of the side of cerebral speech dominance: a preliminary report on the intracarotid injection of sodium Amytal in man. *Ikagu Seibutsugaku* 1949;14:221–2.
 52. Haag A, Knake S, Hamer HM i sur. The Wada test in Austrian, Dutch, German, and Swiss epilepsy centers from 2000 to 2005: a review of 1421 procedures. *Epilepsy Behav* 2008;13:83–9.
 53. Baxendale S. The Wada test. *Curr Opin Neurol* 2009;22:185–9.
 54. Abou-Khalil B. Methods for determination of language dominance: the Wada test and proposed noninvasive alternatives. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2007;7:483–90.
 55. Bauer PR, Reitsma JB, Houweling BM, Ferrier CH, Ramsey NF. Can fMRI safely replace the Wada test for preoperative assessment of language lateralisation? A meta-analysis and systematic review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014;85:581–8.
 56. Findlay AM, Ambrose JB, Cahn-Weiner DA i sur. Dynamics of hemispheric dominance for language assessed by magnetoencephalographic imaging. *Ann Neurol* 2012;71:668–86.
 57. Klöppel S, Büchel C. Alternatives to the Wada test: a critical view of functional magnetic resonance imaging in preoperative use. *Curr Opin Neurol* 2005;18:418–23.
 58. Salmelin R. Clinical neurophysiology of language: the MEG approach. *Clin Neurophysiol* 2007;118:237–54.
 59. Chang EF, Breshears JD, Raygor KP, Lau D, Molinaro AM, Berger MS. Stereotactic probability and variability of speech arrest and anomia sites during stimulation mapping of the language dominant hemisphere. *J Neurosurg* 2017;126(1):114–21.
 60. Duffau H, Moritz-Gasser S, Mandonnet E. A re-examination of neural basis of language processing: proposal of a dynamic hodotopical model from data provided by brain stimulation mapping during picture naming. *Brain Lang* 2014;131:1–10.
 61. Duffau H, Gatignol P, Mandonnet E, Peruzzi P, Tzourio-Mazoyer N, Capelle L. New insights into the anatomo-functional connectivity of the semantic system: a study using cortico-subcortical electrostimulations. *Brain* 2005;128(Pt 4):797–810.
 62. Duffau H, Gatignol P, Mandonnet E, Capelle L, Taillandier L. Intraoperative subcortical stimulation mapping of language pathways in a consecutive series of 115 patients with Grade II glioma in the left dominant hemisphere. *J Neurosurg* 2008;109:461–71.
 63. Ille S, Sollmann N, Hauck T i sur. Impairment of preoperative language mapping by lesion location: a functional magnetic resonance imaging, navigated transcranial magnetic stimulation, and direct cortical stimulation study. *J Neurosurg* 2015;123:314–24.
 64. Ille S, Sollmann N, Hauck T i sur. Combined noninvasive language mapping by navigated transcranial magnetic stimulation and functional MRI and its comparison with direct cortical stimulation. *J Neurosurg* 2015;123:212–25.
 65. Krieg SM, Sollmann N, Hauck T i sur. Functional language shift to the right hemisphere in patients with language-eloquent brain tumors. *PLoS One* 2013;8:e75403.
 66. Krieg SM, Sollmann N, Hauck T, Ille S, Meyer B, Ringel F. Repeated mapping of cortical language sites by preoperative navigated transcranial magnetic stimulation compared to repeated intraoperative DCS mapping in awake craniotomy. *BMC Neurosci* 2014;15:20.
 67. Krieg SM, Tarapore PE, Picht T i sur. Optimal timing of pulse onset for language mapping with navigated repetitive transcranial magnetic stimulation. *Neuroimage* 2014;100:219–36.
 68. Picht T, Krieg SM, Sollmann N i sur. A comparison of language mapping by preoperative navigated transcranial magnetic stimulation and direct cortical stimulation during awake surgery. *Neurosurgery* 2013;72:808–19.
 69. Rösler J, Niraula B, Strack V i sur. Language mapping in healthy volunteers and brain tumor patients with a novel navigated TMS system: evidence of tumor-induced plasticity. *Clin Neurophysiol* 2014;125:526–36.
 70. Sollmann N, Ille S, Hauck T i sur. The impact of preoperative language mapping by repetitive navigated transcranial magnetic stimulation on the clinical course of brain tumor patients. *BMC Cancer* 2015;15:261.
 71. Sollmann N, Ille S, Tussis L i sur. Correlating subcortical interhemispheric connectivity and cortical hemispheric dominance in brain tumor patients: a repetitive navigated transcranial magnetic stimulation study. *Clin Neurol Neurosurg* 2016;141:56–64.
 72. Tarapore PE, Findlay AM, Honma SM i sur. Language mapping with navigated repetitive TMS: proof of technique and validation. *Neuroimage* 2013;82:260–72.
 73. Narayana S, Papanicolaou AC, McGregor A, Boop FA, Wheless JW. Clinical applications of transcranial magnetic stimulation in pediatric neurology. *J Child Neurol* 2015;30:1111–24.
 74. Deletis V, Rogić M, Fernández-Conejero I, Gabarrós A, Jerončić A. Neurophysiologic markers in laryngeal muscles indicate functional anatomy of motor speech related cortical areas. *Clin Neurophysiol* 2014;125:1912–22.
 75. Rogić M, Deletis V, Fernández-Conejero I. Inducing transient language disruptions by mapping of Broca's area with modified patterned rTMS protocol. *J Neurosurg* 2014;120:1033–41.
 76. Deletis V, Fernández-Conejero I, Ulkatan S, Rogić M, Carbó EL, Hiltzik D. Methodology for intra-operative recording of the corticobulbar motor evoked potentials from cricothyroid muscles. *Clin Neurophysiol* 2011;122:1883–9.